

ANNÉE 1929

N^o

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul DELTEIL

Né le 24 Septembre 1905, à Riom-es-Montagne (Cantal)

Élève à l'École du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux de Paris

Étude expérimentale de la sensibilisation de l'organisme à l'intoxication alcoolique par inhalation de poussières de cyanamide calcique

Président : Monsieur le Professeur ROGER

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13
PARIS

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

N^o

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul DELTEIL

Né le 24 Septembre 1905, à Riom-es-Montagne (Cantal)

Élève à l'École du Service de Santé Militaire

Externe des Hôpitaux de Paris

**Étude expérimentale
de la sensibilisation de l'organisme
à l'intoxication alcoolique
par inhalation de poussières
de cyanamide calcique**

Président : Monsieur le Professeur ROGER

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
43, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 43
PARIS

1929

Le Doyen M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNEO. ROGER.
Physiologie	STROHL.
Physique médicale.....	DESGREZ.
Chimie médicale.....	LEMIERRE.
Bactériologie	BRUMPT.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BAUDOUIN.
Pathologie et thérapeutique générales....	CLERC.
Pathologie médicale.....	N.
Pathologie chirurgicale.....	ROUSSY.
Anatomie pathologique.....	CHAMPY.
Histologie	TIFFENEAU.
Pharmacologie et matière médicale.....	LÉPER.
Thérapeutique	TANON.
Hygiène et Médecine préventive.....	BALTHAZARD.
Médecine légale.....	MÉNÉTRIÉR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	RATHERY.
Pathologie expérimentale et comparée....	MAURICE VILLARET
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CARNOT.
	BEZANÇON.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	MARCEL LABRÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphili- tiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.....	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiâtrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Physiologie.....	BINET.
Chimie biologique.....	BLANCHETIERE.
Pathologie chirurgicale.....	BROCO.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDAR D'ALLAINES.
Physique.....	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique.....	ÉCAILLE.
Urologie.....	FEY.
Pathologie expérimentale.....	GARNIER.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Histologie.....	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Anatomie.....	HOVELACQUE.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Parasitologie.....	LAROCHE GUY.
Oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique.....	LEROUX.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pharmacologie.....	MERCIER FERNAND.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie.....	MULON.
Anatomie Pathologique.....	OBERLING.
Anatomie.....	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUÉNU.
Physiologie.....	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie médicale.....	VALLÉRY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique.....	VAUDESCAL.
Ophthalmologie.....	VELTER.
Histologie.....	VERNE.
Obstétrique.....	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

Pharmacologie	MM. BUSQUET.
Obstétrique	{ GUENIOT. LEQUEUX. NEVEU-LEMAIRE.
Parasitologie	
Physique	
Obstétrique	ZIMMERN. DEMLIN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS

DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

Clinique chirurgicale.....	MM. ALGLAVE.
Clinique chirurgicale.....	AUVRAY.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique médicale.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique médicale.....	LÉRI.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	PROUST.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MM. MAUCLAIRE, agrég.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR JULES DELTEIL (1865-1929)

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

ET DE MON BEAU-FRÈRE

RENÉ DUBOURDIEU

A MON MEILLEUR AMI,

CHARLY RÖDERER (1905-1928)

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MES SŒURS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. H. ROGER

*Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine
de Paris*

Doyen de la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

*Pour l'honneur qu'il nous a fait en
acceptant de présider notre thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GARRELON

*Chef des Travaux Pratiques de Physiologie
à la Faculté de Médecine*

*Qui nous a inspiré ce travail et
guidé de ses conseils, en témoi-
gnage de notre reconnaissance et
de notre attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER

Chirurgien de l'Hôpital de la Pitié

*Qui nous a toujours témoigné tant
de bienveillance et qui a été pour
nous un maître et un ami. En
témoignage de notre affection très
profonde et de notre admiration.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAQUEZ

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER

MONSIEUR LE DOCTEUR BROUARDEL

MONSIEUR LE DOCTEUR APERT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU

MONSIEUR LE DOCTEUR PINARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR RABUT

Assistant des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR GIRAND

Chef de Laboratoire

INTRODUCTION

Le travail dont nous exposerons plus loin les résultats nous a été inspiré par une série d'observations du Professeur Langlois, faites en 1912 et communiquées en 1918 à l'Académie de Médecine (*Séance du 2 juillet*), sous le titre « Cyanamide et boissons alcooliques ».

Nous reproduisons ici cette communication :

« L'extension considérable de la fabrication de la cyanamide calcique attire l'attention sur les inconvénients que peuvent présenter pour les ouvriers la préparation et la manipulation de ce produit.

« Il existe un symptôme qui, dès le début de l'installation des usines, avait attiré l'attention des ouvriers et suscité leurs plaintes : l'absorption, même en petites quantités de boissons alcooliques, pendant ou immédiatement après le travail, provoque des accidents particuliers.

« Chargé d'une enquête par le ministère du Travail, nous avons pu faire des observations qui ont le caractère de véritables expériences :

OBSERVATION V

L. M., ouvrier de 55 ans, pas alcoolique, emphy-
sémateux, constitution faible. L'ouvrier travaille
toute la journée dans le concassage de la cyana-
mide.

	Pouls	Pression	Rythme respiratoire
	—	—	—
11 h. 22.....	69	16 $\frac{c}{m}$	16
11 h. 25. Absorbe 30 centil. de vin rouge marquant 8°.			
11 h. 25.....	84	15 $\frac{c}{m}$	16
11 h. 26.....	92	14 $\frac{c}{m}$	17
11 h. 27.....	100	12 $\frac{c}{m}$	20
11 h. 28.....	104	11 $\frac{c}{m}$	22

« Dès la deuxième minute, vasodilatation exces-
sive de la face, des conjonctives, battements des
temporales très accentués, puis état nauséux; le
malade est forcé de rester étendu; tendance à la
syncope aussitôt qu'il soulève la tête.

« La pression reste à 11 cm. pendant une heure,
puis remonte lentement; les symptômes de vasodi-
latation se dissipent vers 1 h.

« L'enquête montre que les effets nocifs de l'al-
cool diminuent à mesure que l'on s'éloigne de la fin

du travail, mais la sensibilité persiste néanmoins plus de 18 heures pour disparaître totalement ensuite, même chez les ouvriers travaillant depuis longtemps dans l'usine. »

Partant de ces données, Garrelon étudia, en 1912, l'effet produit par l'inhalation de cyanamides sur l'animal. Ses expériences, que nous reproduirons dès le début, étaient faites sur des chiens soumis pendant plusieurs, chaque jour, à des atmosphères chargées de poussières de cyanamide. L'alcool était donné, soit sous forme de vin par la voie gastrique, soit en dilution par la voie veineuse. Elles ont montré qu'un chien traité par la cyanamide et soumis ensuite à une intoxication alcoolique aiguë meurt de la même façon qu'un chien traité par la seule administration d'alcool; il meurt seulement plus vite comme s'il était sensibilisé par le corps inhalé à l'action de l'alcool et cette sensibilisation est d'autant plus forte que la cyanamide est plus riche en azote.

Dans le présent travail, nous avons essayé de mettre en lumière le processus de cette sensibilisation.

Nous avons pris comme point de départ les recherches sur le tonus neuro-végétatif poursuivies depuis plusieurs années à la Clinique du Profes-

seur Claude et au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris. Elles nous ont appris que les sujets les plus susceptibles à l'action de l'alcool sont ceux qui sont généralement vagotoniques ou en période d'hypervagotonie.

Nous avons alors émis l'hypothèse suivante que nous avons cherché à vérifier expérimentalement :

De même que certaines substances peuvent modifier le tonus neuro-végétatif d'un organisme, rendant celui-ci moins résistant à l'action des poisons; ainsi peut-être, agit, la cyanamide sur l'organisme soumis ensuite à l'intoxication alcoolique.

Et nous avons cherché :

1° Si son action ne se traduisait pas par des modifications de l'excitabilité vagale. (Recherches du R. O. C. avant et après la mise en milieu imprégné de cyanamide);

2° S'il n'était pas possible de contrarier cette action par l'administration de substances ayant des propriétés antagonistes, l'atropine en particulier.

Les résultats obtenus montrent qu'il s'agit d'un mécanisme différent. Nos recherches bibliographiques nous ont permis de trouver des travaux faits sur le même sujet; nous les exposerons brièvement.

CHAPITRE PREMIER

PREMIERS ESSAIS EXPÉRIMENTAUX : 1912

Ils avaient pour but :

1° D'étudier sur l'animal la sensibilisation de l'organisme à l'action de l'alcool, sous l'effet d'inhalation de cyanamide;

2° D'essayer de déterminer la nature de cette sensibilisation en expérimentant avec des échantillons de cyanamide de teneur variable en azote et en carbure.

Des chiens de petite taille étaient pris pris comme sujets d'expérimentation. Chaque jour, ils étaient enfermés dans une cuve de verre, d'une contenance de 100 litres environ et munie de deux tubuleurs. Dans cette cuve, on envoyait de la poussière de cyanamide à intervalles réguliers pour que l'air

en soit continuellement saturé. L'animal était laissé 2 heures par jour dans cette cuve; il n'y respirait pas en milieu confiné, l'une des tubulures de la cuve servant de prise d'air à l'extérieur.

Pour qu'ils se trouvent dans des conditions se rapprochant le plus possible de celles dans lesquelles vivent les ouvriers, on faisait ingérer aux animaux quotidiennement 10 cc. par kilo de vin rouge pesant 9°.

Après trois semaines de ce traitement, le chien était placé sur la gouttière de Claude-Bernard; la carotide était mise à nu et on enregistrait au kymographe de Ludwig la courbe de la pression artérielle.

A ce moment là, on mesurait le degré de résistance de l'animal à l'intoxication alcoolique aiguë. Des injections d'alcool à 90° dilué au 1/10^e étaient faites jusqu'à ce que l'on obtienne l'arrêt du cœur.

Et l'on voyait que le chien succombait avec des doses d'alcool beaucoup plus faibles que celles qui étaient nécessaires pour produire le même effet chez un chien témoin soumis à la même expérimentation, mais à qui l'on avait épargné les inhalations de cyanamide.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Expérience I. — Les inhalations ont été faites avec la poussière de nettoyage des fours dont voici la composition : 2 % d'azote, 6,38 % de carbure.

Cette cyanamide est très pauvre en azote.

Chien de 6 kil. 100, soumis pendant 18 jours à des inhalations quotidiennes de cyanamide.

Après ce traitement, son poids est tombé à 5 kil.

On fait alors les injections intraveineuses d'alcool à 90° dilué au 1/10^e.

L'arrêt du cœur est obtenu après injection de

11 cm³, 4 d'alcool absolu par kil.

Expérience II. — La cyanamide employée est riche en azote.

Composition : 16,7 % d'azote, 0,6 % de carbone.

Chien de 6 kil. 050, soumis pendant 19 jours à des inhalations quotidiennes de cyanamide.

Au moment des injections intraveineuses d'alcool, son poids est de 3 kil. 900.

L'arrêt du cœur est obtenu après injection de

4 cm³, 35 d'alcool absolu par kil.

Expérience III. — Cyanamide très riche en azote : 19,1 % d'azote, 1,6 % de carbone.

Chien de 7 kil., soumis aux séances d'inhalation pendant 12 jours.

L'ingestion de vin n'a été commencée qu'au troisième jour, mais à partir de ce moment-là, l'animal maigrit très rapidement.

Poids final : 5 kil. 500.

Dose mortelle d'alcool à 90° par kil. pour avoir l'arrêt du cœur : 3 cm³, 88.

Expérience IV. — Cyanamide ayant la composition suivante : 22,5 % d'azote, 1,22 % de carbone.

Chien de 10 kil., soumis pendant 3 semaines aux inhalations quotidiennes de cyanamide.

Amaigrissement très net.

Poids final : 6 kil. 800.

Dose mortelle d'alcool par kil. : 4 cm³, 40.

Expérience V. — Chien témoin pesant 6 kil. 500.

Pendant 3 semaines, il est mis 2 h. 1/2 par jour dans la cuve où ont été placés les animaux précédents. Il reçoit en outre quotidiennement 10 cm³

par kil. de vin. Il est ensuite sacrifié par des injections intraveineuses d'alcool. Son cœur s'arrête avec une dose de :

8 cm³, 1 d'alcool absolu par kil.

Ces résultats montrent que les inhalations de cyanamide mettent l'organisme en état de moindre résistance à l'action toxique de l'alcool.

Ils montrent aussi, après comparaison, que toutes les cyanamides ne sont pas également sensibilisantes.

Certaines, pauvres en azote, telle que la poussière de nettoyage des fours, utilisée dans l'expérience I, n'ont pas donné de résultats positifs.

Mais celles dont la composition révélait des teneurs élevées en azote (expériences II, III et IV) ont permis d'obtenir l'arrêt du cœur avec des doses d'alcool beaucoup plus faibles que celles nécessaires pour avoir le même effet chez le chien témoin (4 cm³ d'alcool par kil. au lieu de 8 cm³).

On peut donc dire que dans la cyanamide, l'élément azote semble seul à agir dans le mécanisme de la sensibilisation d'un organisme aux effets de l'alcool.

CHAPITRE II

ÉTUDE DU MÉCANISME DE LA SENSIBILISATION A L'ALCOOL

Cyanamide et tonus neuro-végétatif

Ainsi, ces premières expériences montraient que l'animal réagissait de la même façon que l'homme à l'action du complexe (cyanamide + alcool). Elles avaient, en outre, permis d'établir qu'il existait dans la cyanamide un élément, l'azote, qui déterminait l'hypersensibilisation de l'organisme à l'action du poison alcool.

Mais, il restait à chercher son mode d'action :

Nous étions en présence des faits suivants, cliniques et expérimentaux :

a) Un individu normal tolère, sans aucuns troubles, l'ingestion quotidienne de quantités modérées d'alcool.

Ce même individu n'est pas incommodé par un travail journalier dans un milieu riche en cyanamide, à la condition de supprimer tout à fait l'alcool de sa ration journalière. Mais s'il ne se soumet pas à cette dernière obligation, l'action combinée de la cyanamide et de l'alcool détermine chez lui les troubles morbides signalés plus haut : troubles fugaces, car les effets nocifs de l'alcool sur l'ouvrier diminuent à mesure qu'il s'éloigne du travail, la sensibilisation ne persistant guère au delà de la dix-huitième heure.

b) Au point de vue expérimental, nous prenons un chien normal. Nous lui faisons des injections intraveineuses d'alcool à 90° dilué au 1/10^e, le soumettant ainsi à une intoxication alcoolique aiguë. Ces injections sont poursuivies jusqu'à ce que soit obtenu l'arrêt du cœur. On détermine alors par un simple calcul la dose d'alcool absolu par kilo qui a été nécessaire pour tuer cet animal.

Nous prenons ensuite d'autres chiens; après les avoir soumis à des inhalations répétées de cyanamide, nous déterminons également chez eux la dose mortelle d'alcool par kilog. Il se trouve qu'elle est beaucoup plus faible, l'animal ayant succombé plus rapidement sous l'effet d'injections d'alcool diluées

faites aux mêmes doses et dans les mêmes conditions.

Dans ces deux groupes de faits, il s'agit d'une résistance moindre à l'action toxique de l'alcool, absorbé à doses modérées ou administré à doses massives.

Or, les facteurs de résistance individuelle au poison alcool ont été bien étudiés par Vidacovitch dans sa thèse :

« *Tonus neuro-végétatif et Psychoses alcooliques* »

Il écrit :

« L'exploration systématique du tonus neuro-végétatif chez les sujets présentant des accidents psychopathiques de l'alcoolisme permet d'apporter les conclusions suivantes : Les sujets particulièrement sensibles à l'alcool sont ceux qui sont généralement vegotoniques ou en période d'hyper-vagotonie. Chez la plupart des malades internés à plusieurs reprises pour accidents d'alcoolisme aigu ou suraigu, on peut mettre en évidence le déséquilibre du tonus neuro-végétatif s'accroissant le plus souvent par intermittences. Les périodes d'hyper-vagotonie précèdent l'apparition des accidents. »

Bien que la cyanamide associée à l'alcool détermine chez l'homme des troubles morbides qui ne sont pas des psychoses, puisque, cependant, elle le rend plus fragile aux effets de ce poison, n'est-ce point en produisant des perturbations du tonus neuro-végétatif ?

C'est cette idée que nous avons voulu soumettre au contrôle expérimental. Nous décrirons plus loin nos expériences et les résultats qu'elles nous ont donné. Mais voyons d'abord comment l'état du système vago-sympathique conditionne la gravité des manifestations morbides dues à l'action des poisons, et à celle de l'alcool en particulier.

Dans les pages qui vont suivre nous allons exposer l'ensemble des recherches de Garrelon et Santenoise (1) qui leur ont permis de préciser le rapport existant entre l'état du tonus neuro-végétatif d'un organisme et la susceptibilité de celui-ci aux intoxications.

(1) On trouvera dans le chapitre « Bibliographie », les indications sur les mémoires et documents originaux qui nous ont servi pour cet exposé.

CHAPITRE III

TONUS NEURO-VÉGÉTATIF ET CHOC PEPTONIQUE

Influence de l'équilibre vago-sympathique sur la susceptibilité au choc peptonique

Les expériences effectuées sur des espèces différentes ont montré que non seulement le système neuro-végétatif intervient dans les manifestations du choc peptonique, mais encore qu'un état particulier de ce système neuro-végétatif est nécessaire à la production de ce choc. Il semble, en effet, que seuls les sujets suffisamment vagotoniques sont susceptibles de réagir aux perturbations anaphylactiques humorales par les manifestations habituelles du choc, c'est-à-dire : hypotension, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire.

I. Choc peptonique chez le chien

1° Avec des doses moyennes, c'est-à-dire d'environ 1 centigramme par kilog. d'animal, on note les résultats suivants :

a) Chez les animaux présentant un R. O. C. normal, on enregistre une chute de pression de 2 à 3 centimètres se maintenant peu de temps. Rapidement, la pression redevient normale et l'animal survit;

b) Chez les chiens naturellement très vagotoniques, on a, en général, constaté des chutes de pressions brutales et considérables, même avec des doses faibles. Chez eux, le choc était typique avec défécation, incontinence d'urines, dyspnée et mort rapide ;

c) Au contraire, chez les animaux naturellement hypovagotoniques ou à R. O. C. inversé, on ne note que de très faibles chutes de pression (1 à 2 cm.), la pression revenant à la normale au bout de quelques secondes. On observe même souvent l'absence de toute manifestation au choc.

2° Ce rapport entre l'état du tonus neuro-végétatif et les différentes susceptibilités individuelles au choc, a été confirmé en modifiant artificiellement l'état vago-sympathique des animaux en expérience.

A. Dans une première série d'expériences, on a hyperexcité le para-sympathique à l'aide de nitrate de pilocarpine (1 centigramme). Dans presque tous les cas, le choc a été rapide et violent, avec mort de l'animal beaucoup plus rapide que sur les animaux témoins.

B. On obtient des résultats de même ordre en employant l'esérine au lieu de la pilocarpine.

C. Dans une autre série d'expériences, on a diminué l'excitabilité parasympathique à l'aide d'atropine. Il faut employer des doses assez élevées d'atropine et attendre au moins 30 minutes avant l'injection de peptone. Celle-ci n'est alors pas suivie de chute de pression, ou bien la chute est très faible et passagère.

Cependant, avec des doses élevées de peptone, on observe toujours un choc manifeste, quel que soit l'état du tonus neuro-végétatif.

CHAPITRE IV

INFLUENCE DE L'ÉQUILIBRE VAGO-SYMPATHIQUE

SUR LA SUSCEPTIBILITÉ AUX INTOXICATIONS

A la suite des recherches sur le choc peptonique, il était logique de penser, devant la constance de ces résultats, que cette relation entre la résistance de l'organisme et le tonus neuro-végétatif était peut-être un phénomène plus général, vrai non seulement pour les poisons, dits anaphylactisants, mais encore pour tous les poisons en général, tant cristalloïdes que colloïdes. Les expériences ont montré l'importance considérable du rôle joué par le système nerveux organo-végétatif au cours des intoxications, et on a pu constater que le terrain, c'est-à-dire, en l'espèce, le tonus vago-sympathique conditionne, plus que le poison, plus que la dose employée, la gravité ou la bénignité des accidents.

A. Chez les sujets à R. O. C. très marqué, on observe toujours une susceptibilité très grande aux poisons, d'autant plus forte que le reflexe est plus accentué. (Receptivité augmentée.)

B. Chez les sujets à R. O. C. faible, nul ou inversé, on observe au contraire une résistance considérable de l'organisme à l'intoxication. (Résistivité augmentée.)

On a choisi comme substance toxique un poison cristalloïde violent, le cyanure double de zinc et de potassium, dont la toxicité moyenne est de 5 miligr. par kilog.

I. — Dès les premières expériences, on a été frappé par ce fait que les animaux naturellement vagotoniques, présentaient au poison une résistance beaucoup moindre que les animaux hypovagotoniques.

En effet, chez les animaux vagotoniques, on a toujours observé, avec des doses bien inférieures à la dose toxique moyenne (3 mgr par kilog.) un arrêt respiratoire prolongé. Si la vagotonie est très prononcée, cet arrêt peut être définitif et la mort extrêmement rapide.

Chez les animaux hypovagotoniques, on a tou-

jours constaté la survie avec ces doses, l'arrêt respiratoire étant de courte durée.

II. — Ce rapport entre l'état du tonus organo-végétatif et les différentes susceptibilités individuelles des organismes normaux au poison, a été confirmé en modifiant artificiellement l'état vago-sympathique des animaux en expérience.

Dans une première série d'expériences on a hyperexcité le parasymphathique à l'aide de la pilocarpine. Dans tous ces cas, le résultat est constant : mort rapide de l'animal, beaucoup plus rapide que chez les animaux témoins.

Dans une autre série d'expérience, le fait déjà vu par Preyer a été confirmé : augmentation considérable de la résistance de l'organisme à l'intoxication par le cyanure au moyen d'atropine. Avec des doses très voisines de la dose toxique moyenne, la survie de l'animal, ainsi rendu artificiellement hypovagotonique, est très prolongée (30 minutes alors que l'animal témoin meurt en 10 minutes). Avec des doses faibles, la survie est la règle, ces mêmes doses amenant la mort chez les animaux naturellement très vagotoniques ou traités par la pilocarpine. Au cours de cette survie, une injection

de pilocarpine provoque la mort immédiate de l'animal.

III. — Cette sensibilité particulière à l'intoxication présentée par des sujets à R. O. C. intense, s'est manifestée non seulement avec le cyanure, mais encore avec toute une série de poisons violents. On a vu, en effet, avec la strychnine, des convulsions survenir chez des animaux vagotoniques à la suite de l'injection de $1/10^e$ de mgr. par kilog., alors que la dose convulsivante est d'environ $3/10^e$ de mgr. par kilog.

Il a été donc très légitime de penser, dans ces conditions, que les poisons électifs du système nerveux devaient se comporter de la même façon. On pouvait supposer que leurs effets seraient aussi conditionnés par l'état du tonus neuro-végétatif.

De fait, les expériences établies dans cet ordre d'idées ont conduit à des résultats identiques.

Etudiant les anesthésiques, le chloralose en particulier, Garrelon et Sautenoise, et Thuillant dans sa thèse, virent que des animaux de même espèce ne réagissaient pas de la même façon aux injections de chloralose et que certaines doses, suffisantes

pour endormir un chien, n'avaient plus la même efficacité sur un autre animal de même poids.

Leurs expériences montrèrent que ces variations dans les réactions individuelles au chloralose s'expliquaient encore par les différences de l'état du tonus neuro-végétatif des divers animaux. Il suffisait en effet de modifier artificiellement le tonus vago sympathique à l'aide de pilocarpine ou d'atropine pour faciliter l'anesthésie ou au contraire la retarder, la rendant même alors toujours imparfaite.

Les mêmes essais furent faits avec l'éther et permirent d'apporter des conclusions identiques.

Ces faits qui servent de base au travail de Vidacovitch, l'amènent ainsi à l'étude des susceptibilités individuelles à l'alcool. Nous lui empruntons les pages qui suivent (chapitre « Ivresse », page 85).

« Partant des expériences sur la susceptibilité individuelle aux poisons de la corticalité, aux anesthésiques en particulier, nous nous sommes demandé si la clinique ne nous révélerait pas chez les individus sensibles à l'alcool, faciles à enivrer, un état anormal du tonus neuro-végétatif.

« Nous avons alors pratiqué une enquête chez nos malades et chez des sujets normaux. Nous avons été très nettement frappés du fait que les sujets sensi-

bles sont des vagotoniques. Au contraire, les sujets normalement hypovagotoniques sont assez résistants. Pour les uns, il suffit de un à deux verres de vin pour provoquer l'ivresse : ils présentent tous une excitabilité parasympathique marquée, traduite par un R.O.C. fortement positif, une réaction hémoclassique digestive, une tolérance élevée pour les sucres, des réactions faibles à l'atropine et vives à l'éserine et à la pilocarpine. D'autres, au contraire, qui peuvent boire plusieurs litres de vin par jour, des petits verres et des apéritifs, présentent de l'hypovagotonie avec faible tolérance aux sucres, réaction hémoclassique inversée, R.O.C. nul ou peu marqué, peu de réaction à l'éserine ou à la pilocarpine, tandis qu'ils supportent mal l'atropine. Chez les sujets qui présentent des variations du tonus neuro-végétatif, tels que les intermittents, les cyclothymiques et un assez grand nombre de dégénérés à syndromes épisodiques, on observe des variations parallèles de la susceptibilité à l'alcool.

« Au point de vue clinique, on connaît depuis longtemps l'extrême sensibilité des épileptiques, des maniaques, des dégénérés. Or, nous avons constaté chez ces malades, l'existence d'une hyperexcitabilité vagale considérable, presque caractéristique de ces affections.

« De plus, l'étude physiologique de certaines conditions qui semblent favoriser l'ivresse nous conduit à des conclusions du même ordre.

« Ainsi, on sait que dans un milieu confiné, l'ivresse a une marche plus rapide qu'en plein air. Or, nous savons, comme l'a montré le professeur Richet, que l'oxygène diminue l'excitabilité du vague, tandis que chez l'animal respirant en milieu confiné, celle-ci croît très rapidement.

« De même, les variations de la température, excès de chaleur ou de froid, ont été signalés comme prédisposant le buveur à l'ivresse. Nous avons vu aussi que les écarts de température s'accompagnent de l'apparition d'hyperexcitabilité du vague.

« On sait aussi que l'ingestion à jeun d'une boisson alcoolique est plus facilement suivie d'ivresse qu'après un repas. Or, en plus du retard que les aliments peuvent apporter à la pénétration du poison dans le torrent circulatoire, il faut probablement tenir compte de l'inversion du tonus neuro-végétatif consécutive au repas.

« Chez les enfants, l'ivresse survient vite, brusquement. Ces sujets sont d'ailleurs particulièrement sensibles aux anesthésies. Or, nous avons toujours noté chez les enfants une assez forte hypertension du vague. Ceci s'explique d'ailleurs, pensons-

nous, par le fait que les enfants, ayant un organisme en plein accroissement, ont besoin de fixer sur leurs cellules beaucoup plus relativement que les adultes.

« Enfin, on sait que l'alcool produit souvent l'ivresse chez les fébricitants. Or, nous avons vu que nombre de maladies infectieuses s'accompagnent au moins durant un certain temps, d'hyperexcitabilité du vague.

« Ainsi, dans l'ensemble, nous retrouvons par la clinique, le rapport que l'expérimentation nous a permis d'établir entre le tonus neuro-végétatif et la susceptibilité aux intoxications. Les vagotoniques sont beaucoup plus sensibles à l'alcool que les hypovagotoniques et s'enivrent beaucoup plus aisément. De plus, les conditions capables de provoquer une hypertonie du vague, semblent s'accompagner d'une plus grande susceptibilité vis-à-vis de l'alcool. »

CHAPITRE V

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

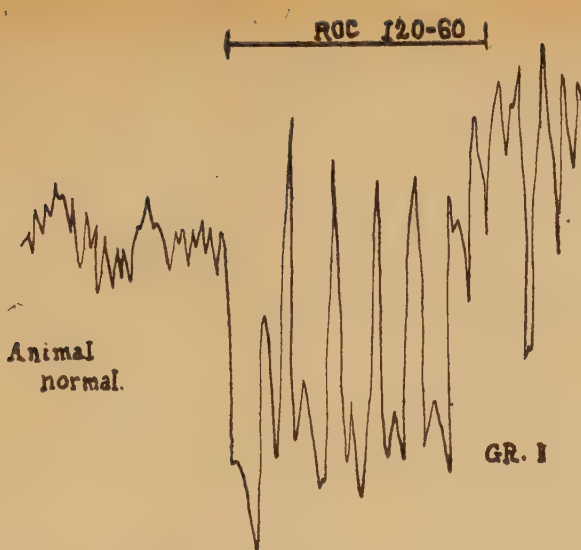
De l'exposé précédent, nous tirons un double profit.

1° Il nous a éclairé sur la façon dont il faut maintenant concevoir les susceptibilités individuelles à l'alcool ;

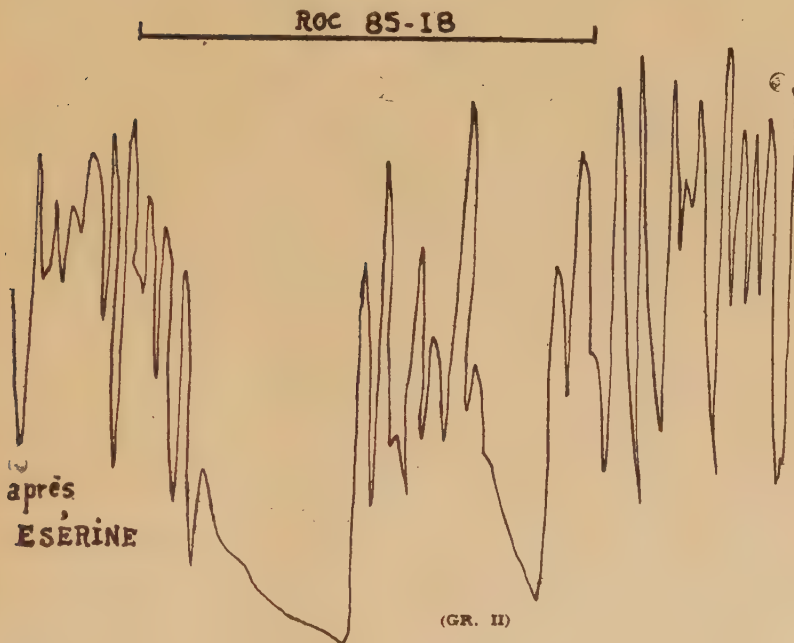
2° Il nous sert de guide dans nos recherches expérimentales.

Nous avons d'abord essayé de déterminer si la cyanamide, rendant un organisme plus sensible à l'action de l'alcool, ne modifiait pas l'état du tonus neuro-végétatif. C'était chose facile à observer en suivant au cours de notre expérimentation les variations du R. O. C. sur l'animal.

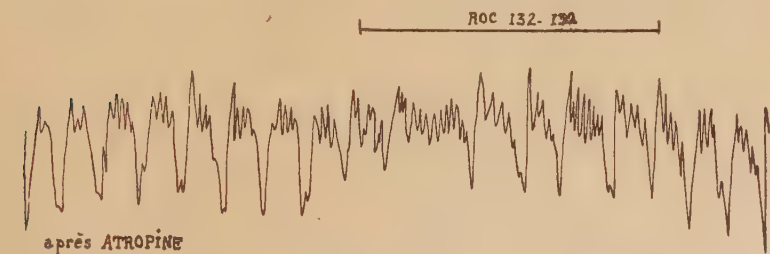
Les trois graphiques ci-joints montrent sans commentaires ce qu'est un R. O. C. normal et ce qu'il peut être après excitation ou diminution de l'excitabilité parasymphatique.



Graphique I : R. O. C. normal.



Graphique II : R. O. C. après excitation du vague par l'Esérine.



Graphique III : R. O. C. après diminution du tonus vagosympathique par l'atropine.

Nous avons alors procédé de la façon suivante :

Premier temps. — Détermination sur le chien qui doit servir de sujet d'expérience de l'état habituel du tonus vago-sympathique. (1° *Prise du R.O.C.*)

Deuxième temps. — Pendant un temps variable, l'animal est soumis à l'action de la cyanamide.

Troisième temps. — Nous avons affaire, non plus à un animal neuf, mais à un animal sensibilisé dont nous allons mesurer le degré de résistance à l'intoxication alcoolique aiguë. Avant de procéder aux injections d'alcool, nous faisons sur lui un nouvel examen du tonus vagal pour voir si celui-ci n'a pas été modifié par l'action de la cyanamide.

(2° *Prise du R.O.C.* ; enregistrement graphique.)

A ce moment-là, il nous suffit de comparer les deux valeurs du R.O.C., de noter les modifications apportées sous l'effet de la cyanamide, pour voir si celle-ci agit suivant le mécanisme présumé: à savoir en renforçant le tonus neuro-végétatif.

Nous devons en terminant, tenter de combattre cette sensibilisation de l'animal à l'alcool par l'ad-

ministration de substances paralysant le vague, en particulier l'atropine.

● I. — *Protocole expérimental*

Il a été légèrement modifié depuis les premiers essais expérimentaux effectués en 1912 et également au cours de notre travail.

1° Tout d'abord, nous avons délibérément supprimé l'ingestion journalière de vin rouge.

Puisque nous avons pour but unique, la recherche du mécanisme de la sensibilisation de l'organisme à l'alcool sous l'effet de la cyanamide, il fallait que nous puissions étudier un fait précis, facile à reproduire sur tous nos animaux d'expérience et sur les animaux témoins.

Nous avons choisi le degré de résistance de l'organisme à l'intoxication alcoolique aiguë, qui se ramenait pour nous à une mesure volumétrique très précise des doses d'alcool nécessaires pour obtenir l'arrêt du cœur, celles-ci devant être plus faibles chez les chiens sensibilisés que chez les témoins.

L'intoxication alcoolique était réalisée sous le contrôle d'un enregistrement graphique des modifications circulatoires à l'aide du kymographe de

Ludwig, jusqu'à ce que l'on obtienne l'arrêt du cœur.

Une solution au 1/10 d'alcool à 95° était préparée. On injectait alors l'alcool dans la saphène à intervalles assez rapprochés ; chaque injection était de 20 cm³ de la solution au 1/10.

Après un certain nombre d'injections, on notait sur le graphique une chute de la tension artérielle, progressive jusqu'à l'arrêt du cœur. A ce moment-là, une simple numération du nombre d'injections faites, permettait de déduire la quantité d'alcool absolu nécessaire pour produire la mort de l'animal, et de calculer aussi la dose toxique mortelle d'alcool par kilog.

2° Au cours de nos expériences, nous avons vu qu'il n'était pas nécessaire, pour sensibiliser un animal à l'alcool de le soumettre pendant plusieurs jours à des inhalations répétées de poussières de cyanamide. Le même effet, était obtenu après un séjour unique de plusieurs heures (cinq heures environ) dans la cuve d'inhalation.

Nous avons alors adopté cette façon de faire qui nous permettait de mesurer le degré de résistance à l'alcool sur un animal en bon état, et non pas sur un animal amaigri par une anorexie qui apparaîs-

sait invariablement après 4 ou 5 jours d'inhalation de cyanamide.

II. — *Résultats expérimentaux*

OBSERVATION I

Chien de 10 kg. 500. R.O.C. (82.72).

Soumis pendant une semaine, 2 heures par jour, à des inhalation d'une cyanamide ayant une teneur de 21 % en azote. Au septième jour, le poids de l'animal est tombé à 9 kg. Depuis la veille, il a perdu son appétit, mais il reste vif, éveillé et semble en bon état.

Au huitième jour, l'animal n'ayant pas été en contact avec la cyanamide depuis 24 heures, on le soumet à l'intoxication alcoolique aigue.

Auparavant, on fait la recherche du R.O.C. (72-60).

L'arrêt du cœur est obtenu avec une dose d'alcool de 6 cc. 10 par kg.

La comparaison de ce chiffre avec celui que nous retrouverons chez le chien témoin, montre qu'après 24 heures de repos l'animal n'était pour ainsi dire plus sensibilisé à l'alcool par la cyanamide.

OBSERVATION II

Chien de 9 kg. R.O.C. (84-60).

Mis dans la cyanamide à 21 %, 2 heures par jour, pendant 8 jours. Immédiatement, après la dernière séance d'inhalation, pour ne pas perdre le bénéfice de la sensibilisation, on procède à la recherche du R.O.C. et aux injections d'alcool. Poids du chien à ce moment : 8 kg., est en bon état.

R.O.C. (60-54).

Dose d'alcool nécessaire pour obtenir l'arrêt du cœur : 3 cc. 13.

OBSERVATION III

Chien de 10 kg. 200. R.O.C. (84-60).

Mis 2 heures par jour pendant 4 jours dans la cuve à cyanamide (teneur 19 % en azote).

Au quatrième jour, le chien est très maigri (8 kg. 880) et a perdu toute animation.

Le cinquième jour on procède aux injections d'alcool.

R.O.C. (72-60).

Dose d'alcool mortelle par kilog, 4 cc. 88.

OBSERVATION IV

Chien de 9 kg. 700. R.O.C. (80-54).

Mis dans la cuve à cyanamide (échantillon ayant une teneur de 19 % d'azote) pendant 6 jours,

Poids final, 9 kg. R.O.C. (56-49).

Dose mortelle d'alcool par kilog, 4 cc. 44.

OBSERVATION V

Chien de 7 kg. R.O.C. (60-32).

Mis pendant 5 heures consécutives dans la cuve
à cyanamide.

Puis : a) Recherche du R.O.C. : R.O.C. (36-30) ;

b) Injection d'alcool.

Dose mortelle par kilog, 4 cc. 30.

OBSERVATION VI

Chien de 9 kg. 500. R.O.C. (84-24).

Soumis au même traitement que le n° V.

Après l'action de la cyanamide : R.O.C. (102-60).

Dose mortelle d'alcool par kilog, 4 cm3.

OBSERVATION VII

Chien témoin pesant 8 kg, 200.

Nous voulons déterminer d'une manière approximative, la quantité d'alcool nécessaire pour obtenir chez un chien normal l'arrêt du cœur. Pour faire cette détermination, l'animal est d'abord mis 5 heures durant, dans la cuve qui a servi à sensibiliser nos sujets d'expérience ; puis nous lui administrons l'alcool de la même façon, chaque injection étant de 20 cc. de la solution au 1/10, le rythme d'injection étant le même.

Dose mortelle d'alcool par kg. 6 cc. 70.

Nos résultats sont nets. S'ils ne nous permettent pas de tirer de ce travail les conclusions que nous espérons trouver, du moins ne prêtent-ils pas à equivoque.

Dans aucun cas, nous n'avons obtenu le renforcement du tonus neuro-végétatif que nous escomptions.

Si l'on fait même la comparaison des R.O.C. avant et après l'action de la cyanamide, nous voyons au contraire que le tonus vagal est chaque fois devenu plus faible.

Donc, si l'on peut encore parler de sensibilisation à l'alcool sous l'effet de la cyanamide, il faut reconnaître que cette sensibilisation s'effectue en dehors du système para-sympathique.

Ainsi que nous nous l'étions proposé dans notre plan et malgré les résultats, nous avons tout de même essayé de combiner l'action de l'atropine à celle du complexe cyanamide et alcool.

OBSERVATION X

Chien de 7 kg.

Reçoit à 9 h. 45, une première injection d'*atropine*: 1 milligr. 5 sous-cutané.

A 10 h. 45, il est mis dans la cuve à cyanamide, pendant 3 heures consécutives.

A 13 h. 45, il reçoit une deuxième injection d'*atropine*: 1 milligr. 50, et après un repos d'une demi-heure, il est remis pendant 2 heures dans la cuve.

Après 5 heures d'inhalation, on procède aux injections d'alcool. L'animal est encore légèrement vagotonique.

Dose mortelle d'alcool par kilog, 3 cc. 70.

OBSERVATION XI

Chien de 9 kg.

Reçoit en injection sous-cutanée, 1 milligr. d'*atropine*. Au bout d'une heure, il est soumis pendant 4 heures durant aux inhalations de cyanamide.

A ce moment-là, on lui fait une deuxième injection d'*atropine*: 1 milligr. intraveineuse, et on le soumet à l'action de l'alcool.

Dose mortelle d'alcool par kilog, 2 cc. 60.

Ces derniers résultats n'étaient pas pour nous surprendre, venant après les autres. Ils parlent dans le même sens et orientent les recherches dans une autre direction.

CHAPITRE VI

DES EFFETS COMBINÉS DE LA CYANAMIDE ET DE L'ALCOOL

Le travail que nous nous étions fixé était assez limité. Au point de vue expérimental, il s'agissait pour nous d'étudier les modifications du tonus neuro-végétatif chez un chien soumis aux inhalations de cyanamide et de mesurer ensuite sur cet animal le degré de résistance à l'intoxication alcoolique aigue.

D'autres auteurs se sont livrés à une étude détaillée des effets sur l'organisme de la cyanamide agissant seule ou associée à l'alcool. Nous donnerons ici un résumé des travaux publiés sur cette question par le docteur Einrich Hesse, de l'Université de Breslau en 1922. Ces travaux ont l'avantage de mettre en lumière les principaux troubles organiques résultant de l'action combinée de la cyanamide et de l'alcool et de fournir en outre un essai d'explication du processus de sensibilisation de l'organisme.

L'expérimentation est faite sur le lapin et la cya-

namide est administrée sous forme de préparation soluble en injection sous-cutanée ou par voie intraveineuse.

I. — *Etude des effets sur le cœur et la circulation*

Un lapin de 1.400 gr. reçoit per os 5 gr. par kilog. d'alcool à 96 dilué dans 50 cm³ d'eau et 6 heures après on lui administre par doses fractionnées jusqu'à 0 gr. 40 de cyanamide.

A partir du moment où l'animal a reçu 0 gr. 30 de cyanamide, on peut noter sur lui de l'irrégularité du pouls avec ralentissement cardiaque passager. Ces troubles sont les mêmes et se produisent de la même façon sur un animal témoin qui n'a pas ingéré d'alcool. Il faut donc en conclure que la nocivité de la cyanamide sur le cœur n'est pas augmentée par l'addition d'alcool.

Il en est autrement de l'action sur la Tension artérielle. Celle-ci en effet baisse considérablement :

Expérience n° 12, Lapin de 1.400 gr.

4 heures; l'animal reçoit 0 gr. 30 de cyanamide

par voie sous-cutanée et une demi-heure après 2 gr. d'alcool à 96 per os avec la dilution habituelle.

Il n'y a pas de modification du rythme cardiaque, mais on note une chute considérable de la température, pouvant aller jusqu'à 4°5 en même temps qu'un ralentissement respiratoire.

La tension artérielle est enregistrée au kymographe :

5 h. 30, 48 m/m de Hg.

5 h. 52, 32 m/m de Hg.

5 h. 56, 28 m/m de Hg., ces derniers chiffres devant être considérés comme très faibles.

Il est particulièrement intéressant de noter que ces chiffres sont beaucoup plus faibles que ceux qui sont obtenus sous l'effet d'une quantité égale d'alcool administrée sans cyanamide.

II. — *Modifications respiratoires et thermiques*

Pour mesurer objectivement les effets combinés de la cyanamide et de l'alcool, nous enregistrons chez l'animal la température, le pouls en même

temps que nous faisons un graphique de la courbe respiratoire.

On injecte à des lapins 0 gr. 20 de cyanamide par voie sous-cutanée. Sur un lot d'animaux, les repères précités restent inchangés, tandis que sur un autre lot on observe un abaissement médiocre de la température (de 0°4 à 1°2).

Si l'on se contente de faire une injection de cyanamide à doses plus faibles : 0 gr. 10 par exemple, la température, le pouls et la respiration ne sont modifiés chez aucun animal.

En opposition avec ceci, on fait l'expérience suivante : on donne 0 gr. 20 de cyanamide par kilog. et on administre ensuite de l'alcool per os (1/2 heure ou 3/4 d'heure après la cyanamide). On observe alors des abaissements considérables de température, 4° dans certains cas et dans un cas 7°.

Au point de vue expérimental, on peut également signaler que certains auteurs: Kœlsch en particulier, a pu reproduire chez l'animal une hyperhémie de la tête qu'il a rapprochée naturellement des troubles vaso-moteurs de la face observés dans les usines à cyanamide chez les individus qui prennent de l'alcool.

III. — *Essai d'interprétation*

Ayant fait ces expériences sur les modifications vasculaires et thermiques consécutives à l'administration combinée de la cyanamide et de l'alcool, Hesse propose l'explication suivante :

« La cyanamide agirait sur un animal soumis à l'intoxication alcoolique en augmentant la quantité d'alcool fixée par le cerveau. »

Plusieurs expériences faites de la façon suivante le démontrent :

On injecte à des lapins 0 gr. 20 de cyanamide par kilog et une heure plus tard on leur administre 2 gr. d'alcool éthylique à 96° par kilog. L'animal est ensuite sacrifié lorsque l'abaissement de température est suffisamment net. On procède alors à un dosage de la quantité d'alcool contenue dans la moëlle épinière et dans le cerveau.

« Ces recherches, écrit Hesse, montrent d'une façon objective, que l'on trouve plus d'alcool dans le cerveau des animaux traités par la cyanamide, que dans le cerveau des animaux témoins, ce qui peut expliquer chez les premiers la grosse chute de la température. Cependant, d'autres facteurs doi-

vent entrer en jeu, car la différence entre les doses d'alcool trouvées chez l'animal cyanamidé et chez l'animal témoin n'est pas aussi grande qu'elle devrait l'être si elle était seule à agir dans la détermination de l'abaissement thermique. »

Des expériences similaires ont été faites *extra-corpus* par le même auteur. Il faisait agir sur le cerveau coupé en tranches, d'une part, un mélange de cyanamide et d'alcool, d'autre part, une solution d'alcool dans du liquide de Ringer. Au bout de quelques heures, il procédait à des dosages des quantités d'alcool fixées par le tissu cérébral. Aucune différence n'a été notée. Mais ceci ne serait pas un argument contre la théorie précédente, puisque les cellules vivantes ont des propriétés que n'ont plus les cellules mortes.

Nous soulignons au passage, l'intérêt que présentent pour nous ces conclusions. Elles fournissent un essai d'explication, mais ne résolvent pas complètement le problème soulevé. Sans doute, les tissus nerveux de l'animal cyanamidé fixent plus d'alcool que ceux d'un témoin et il est vraisemblable qu'on peut voir là une des causes déterminantes de la chute brutale de la température chez l'animal traité à la fois par le cyanamide et l'alcool. D'autres facteurs doivent entrer en jeu, dit l'auteur, car la différence

est minime entre les doses d'alcool trouvées dans les deux cas. Il est bien évident que ce seul facteur n'explique pas les troubles morbides observés chez un ouvrier travaillant dans la cyanamide et se livrant à l'absorption de 30 centilitres de vin rouge — ou chez cet étudiant dont parle Hesse et qui ayant ingéré le matin 150 milligr. de cyanamide, fut pris de violentes malaises le soir après l'absorption d'un seul verre de bière.

Au moment où ces individus accusaient leurs malaises, leur substance cérébrale devait contenir bien peu d'alcool, même si elle en renfermait un peu plus que les tissus nerveux d'un individu qui n'aurait pas été soumis à l'action de la cyanamide. Et d'ailleurs, si la cyanamide n'agissait qu'en permettant une fixation plus grande de l'alcool sur les centres nerveux, les troubles morbides observés chez l'homme devraient être ceux de l'ivresse. Or, l'observation du Professeur Langlois, montre qu'ils sont tout à fait différents.

Donc l'action sensibilisante de la cyanamide aux effets de l'alcool est très complexe et n'est encore qu'imparfaitement élucidée. Si notre travail n'a pas permis de résoudre le problème que nous avons soulevé, du moins était-il légitimé et montre-t-il

qu'il faut rechercher le mécanisme de cette sensibilisation en dehors du système parasympathique.

Pour terminer cette étude analytique du travail de Hesse, nous signalerons ses expériences sur les effets combinés de la « cyanamide et de l'atropine ».

L'auteur écrit : « Si l'on injecte 50 milligr. de cyanamide par voie intraveineuse à un lapin, le vague conserve son excitabilité normale et répond normalement à l'excitation électrique, après l'action de l'atropine injectée aux doses de 1/2 et même de 2 milligr. »

En d'autres termes, le vague ne peut plus être paralysé. Trois observations, citées avec le protocole expérimental et les temps opératoires en témoignent formellement.

Comme nous avons l'intention d'utiliser l'atropine pour inhiber le nerf vague chez nos chiens traités par la cyanamide, nous avons tenu à vérifier nous-même si la seule inhalation de cyanamide, tout comme l'injection intraveineuse de ce corps, était capable d'empêcher l'action de l'atropine.

Nous exposons ci-dessous les résultats d'une de nos expériences :

EXPÉRIENCE VIII

Chien de 9 kg.

10 heures, anesthésie avec 1 gr. de chloralose.

Prise du R.O.C.

Section du pneumogastrique.

A l'aide du chariot de Dubois-Raymond, on mesure alors l'excitabilité électrique liminaire et l'on fait sur le bout périphérique du pneumogastrique des excitations de plus en plus fortes en rapprochant progressivement le chariot de 15 cm. à 10 cm.

Les réponses à ces excitations sont enregistrées sur un graphique à l'aide du kymographe de Ludwig.

10 h. 45, le chien, toujours anesthésié, est mis dans la cuve à cyanamide.

Il y reste 3 heures consécutives.

13 h. 45, on détermine à nouveau l'excitabilité électrique qui semble légèrement plus faible.

Il semble donc qu'il s'est produit sous l'effet de la cyanamide un affaiblissement du tonus vagal. Ce fait d'ailleurs est en concordance parfaite avec ce que nous a déjà montré l'étude comparée des R.O.C. avant et après la mise de l'animal dans la cyanamide. Dans les deux cas, il s'est produit une diminution du tonus neuro-végétatif.

14 heures, injection intraveineuse de 2 milligr. d'atropine.

Le système inhibiteur cardiaque est bientôt entièrement paralysé. A partir de ce moment, l'excitation électrique à l'aide du chariot de Dubois-Raymond n'a d'autre effet que de produire une légère accélération cardiaque avec élévation momentanée de la tension artérielle.

Donc, sans discuter les affirmations de Hesse, nous apportons ici une observation témoignant que la cyanamide inhalée plusieurs heures de suite, ne gêne en rien l'action de l'atropine sur le nerf vague. Celui-ci est totalement inhibé chez le chien, après comme avant l'inhalation prolongée de poussières de cyanamide, par une injection suffisante d'atropine.

Est-ce à dire que l'inhalation de poussières de

cyanamide ait été insuffisante dans ses effets sur l'organisme pour contrecarrer l'action de l'atropine ? Il est évidemment vraisemblable que l'injection sous-cutanée ou intraveineuse qui permet en outre le dosage du produit employé, assure une absorption plus grande de celui-ci par l'organisme. Il se peut également que le chien ne réagisse pas de la même façon que le lapin à l'action combinée de la cyanamide et de l'atropine.

En tous cas, une chose importait pour nous : c'était la vérification des effets de l'atropine sur un chien cyanamidé par inhalations. Nous venons de voir que le pouvoir inhibiteur de l'atropine sur le vague persistait dans ce cas. Donc, au cours de notre expérimentation, lorsque nous avons fait à nos chiens cyanamidés, une injection d'atropine avant de les soumettre à l'intoxication alcoolique aigue, nous opérions alors sur des animaux dont le nerf pneumogastrique était totalement paralysé.

CONCLUSIONS

1° La cyanamide sensibilise l'organisme à l'action de l'alcool. L'absorption, même en petites quantités, de boissons alcooliques, détermine chez les ouvriers travaillant dans les usines à cyanamide, des troubles particuliers ; vaso-dilatation de la face et des conjonctives, battements des temporales très accentués, état nanséux et tendance à la syncope.

Chute de la Tension Artérielle et accélération du rythme respiratoire.

2° Cette sensibilisation est d'autant plus forte que la cyanamide est plus riche en azote.

3° Le mécanisme de cette sensibilisation ne peut être expliqué par des modifications du tonus neuro-végétatif.

4° La cyanamide agit peut-être en augmentant la quantité d'alcool qui se fixe sur les centres nerveux.

Ainsi pourraient être expliqués les troubles vasomoteurs, la chute de la tension artérielle, la tendance à la syncope *chez l'homme et chez l'animal*, la moindre résistance à l'intoxication alcoolique aigue.

5° Cette action, si elle existe, paraît insuffisante, étant donnée la faible quantité d'alcool supplémentaire fixée par les centres nerveux et la question du mécanisme de sensibilisation à l'alcool sous l'effet de la cyanamide reste encore ouverte.

Vu le Doyen :

ROGER.

Vu le Président :

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- H. CLAUDE et D. SANTENOISE. — *Quelques considérations sur le reflexe solaire. Moyen d'investigation du parasymphatique.* XVII^e Congrès Français de Médecine, Bordeaux, 1923.
- H. CLAUDE, J. TINEL et D. SANTENOISE. — *Influence de quelques agents pharmacodynamiques sur le R. O. C. et le R. sol.* Soc. du Biol., 23 déc. 1922.
- H. CLAUDE, J. TINEL et D. SANTENOISE. — *Réflexe oculo-cardiaque et réflexe solaire.* — Réunion biologique neuro-psychiatrique, 9 janvier 1923.
- PIERRE COLIN. — *De l'anesthésie générale par éthérisation rectale.* Thèse de Paris, 1924.
- L. GARRELON et D. SANTENOISE. — *Modification des variations leucocytaires du choc peptonique consécutives à des modifications de l'excitabilité du système nerveux organo-végétatif.* Soc. de Biol., 19 nov. 1921.
- L. GARRELON et D. SANTENOISE. — *Rapports entre la résistance de l'organisme aux poisons et la modification rapide du R. O. C. Contribution à l'anti-anaphylaxie.* C. R. de l'Acad. des Sc., mars 1923.
- L. GARRELON et D. SANTENOISE. — *Intoxications et système nerveux de la vie végétative.* Paris Médical, 24 mars 1923.
- L. GARRELON et D. SANTENOISE. — *Anesthésies par le chloralose et excitabilité du système nerveux organo-végétatif.* C. R. de la Société de Biol., 1^{er} déc. 1923.
- L. GARRELON, D. SANTENOISE et R. THUILLANT. — *Action du choc peptonique sur le système nerveux vago-sympathique.* C. R. de l'Acad. des Sc., juillet 1922.

- L. GARRELON, D. SANTENOISE et R. THUILLANT. — *Parallélisme entre la sensibilité du R. O. C. et la sensibilité aux actions toxiques*. C. R. de l'Acad. des Sc., décembre 1922.
- L. GARRELON, D. SANTENOISE et R. THUILLANT. — *Choc peptonique chez le lapin*. Soc. de Biol., 24 juin 1923.
- L. GARRELON, J. FINEL et D. SANTENOISE. — *Vago-sympathique, anaphylaxie et intoxications*. Presse Médicale, 7 avril 1923.
- EINRICH HESSE. — *Über die Cyanamidwirkung*. Zeitschrift für die Gesamte experimentelle Medizin, 1921.
- EINRICH HESSE. — *Über die Cyanamidwirkung*. Zeitschrift für die Gesamte experimentelle Medizin, 26. 337, 1922.
- D. SANTENOISE. — *Système nerveux de la vie végétative et intoxications*. Réunion biologique neuro-psychiatrique, 9 janvier 1923.
- R. THUILLANT. — *Recherches expérimentales sur les anesthésiques. (Rôle du système nerveux organo-végétatif.)* Thèse de Paris, 1925.
- MILOYÉ M. VIDACOVITCH. — *Tonus neuro-végétatif et Psychoses alcooliques*. Thèse de Paris, 1926.

